ACADEMIA DE ŞTIINȚE A MOLDOVEI
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUTUL DE FIZIOLOGIE ŞI SANOCREATOLOGIE
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICNĂ ŞI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMIȚANU"

DIFERENȚIEREA DISMICROBISMULUI ŞI DISFUNCȚIILOR INTESTINALE DIAREICE

Recomandare metodică

Chişinău 2011

ACADEMIA DE ŞTIINŢE A MOLDOVEI
MINISTERUL SĂNĂTĂŢII AL REPUBLICII MOLDOVA
Institutul de Fiziologie şi Sanocreatologie
Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie
„Nicolae Testemiţanu"

DIFERENŢIEREA DISMICROBISMULUI ŞI DISFUNCŢIILOR INTESTINALE DIAREICE

(Recomandare metodică)

CHIŞINĂU – 2011

CZU 616.34-008.1(076.5)
D 41

Recomandarea metodică a fost aprobată de Consiliul Ştiinţific al Institutului de Fiziologie şi Sanocreatologie al AŞM (proces-verbal nr.8 din 10.10.2011); Consiliul Metodic Central al USMF „Nicolae Testemiţanu" (proces-verbal nr. 1 din 6.10.2011).

Autori:
Velciu Aliona - doctor în biologie, Institutul de Fiziologie şi Sanocreatologie al AŞM.
Timoşco Maria - doctor habilitat în biologie, conferenţiar cercetător, Institutul de Fiziologie şi Sanocreatologie al AŞM.
Ciochină Valentina - doctor în biologie, conferenţiar cercetător, Institutul de Fiziologie şi Sanocreatologie al AŞM.
Ţurea Valentin - doctor habilitat în medicină, profesor universitar, USMF „Nicolae Testemiţanu".
Horodişteanu-Banuh Adela – doctor în medicină, laboratorul ştiinţific Pediatrie, IMSP ICŞDOSMC.
Recenzenţi:
Cerempei Ludmila - doctor habilitat în medicină, profesor universitar, USMF „Nicolae Testemiţanu".
Florea Natalia - doctor în medicină, conferenţiar universitar, USMF „Nicolae Testemiţanu".

Recomandarea metodică este elaborată în baza cercetărilor ştiinţifice experimentale în scopul diferenţierii dismicrobismului şi disfuncţiilor intestinale diareice la copii şi maturi, în procesul cercetărilor Institutului de Fiziologie şi Sanocreatologie al AŞM, precum şi în baza brevetelor de invenţie MD 1019, MD 1853, MD 3718.

Această lucrare este destinată rezidenţilor şi medicilor de familie, pediatri, gastroenterologi, bacteriologi.

Descrierea CIP a Camerei Naţionale a Cărţii

Diferenţierea dismicrobismului şi disfuncţiilor intestinale diareice: (Recomandare metodică) / aut.: Velciu Aliona, Timoşco Maria, Ciochină Valentina [et al.]; Acad. de Ştiinţe a Moldovei, Inst. de Fiziologie şi Sanocreatologie, Univ. de Stat de Medicină şi Farmacie "Nicolae Testemiţanu". – Ch.: S.n., 2011 (Tipogr. AŞM). – 40 p.

Bibliogr.: p. 40. – 600 ex.

ISBN 978-9975-62-298-1.

616.34-008.1(076.5)

D 41

ISBN 978-9975-62-298-1

CUPRINS

I. INTRODUCERE

Dismicrobismul şi disfuncţiile intestinale diareice prezintă o problemă majoră în pediatrie şi gastroenterologie. Cauzele unor astfel de dereglări gastrointestinale pot fi diverse, însă cel mai frecvent ele sunt provocate de influenţa excesivă a factorilor nefavorabili ai mediului ambiant (poluarea aerului cu metale grele, gaze nocive, radiaţie, agenţi microbieni de categorie condiţionat patogenă sau patogenă etc.); cât şi celor endogeni (dereglări metabolice cauzate de disfuncţii endocrine sau de existenţa permanentă a factorului limitării componenţei raţiei alimentare sau utilizarea unei raţii alimentare neraţionale), caracteristice pentru fiecare organism individual, respectiv vârstei şi condiţiilor de viaţă [36]. La nou-născuţi o valoare deosebită o are colonizarea primară a intestinului.

Cercetările efectuate pe parcursul ultimilor ani în Institutul de Fiziologie şi Sanocreatologie al AŞM la copii de vârsta fragedă şi maturi (inclusiv după 50 de ani) au elucidat, că toţi factorii nominalizaţi (separat sau în asociere) îşi lasă amprenta asupra procesului de apariţie şi dezvoltare a devierilor esenţiale în componenţa florei microbiene intestinale [40]. Se consideră just, că modificările calitative şi cantitative ale microflorei intestinale este o realitate obiectivă, care apar inevitabil în orice patologie a tractului gastrointestinal. Astfel, cele expuse afirmă, că starea de dismicrobism gastrointestinal şi disfuncţiile intestinale diareice pot fi considerate ca consecinţe negative ale celor nominalizate [43].

În medicina contemporană o mare atenţie se acordă microbiocenozei tractului gastrointestinal şi schimbărilor ei în diferite nivele ale lui [7, 34]. Pentru optimizarea florei microbiene intestinale sunt recomandate preparate de diversă categorie – probiotice, prebiotice şi simbiotice [45, 48]. În gastroenterologie iniţial orice maladie intestinală este însoţită de diverse sindroame: de creştere bacteriană abundentă în colon; sindromul postinfecţios; cel al intestinului iritabil; sindromul de malabsorbţie; de boli intestinale inflamatorii; diaree cronică; colită ulceroasă nespecifică ş.a. [12, 46]. Este important faptul, că în toate cazurile nominalizate se înregistrează modificări negative în componenţa microflorei intestinale. Deci, indiferent de etiologia disfuncţiilor intestinale, consecinţele lor iniţial se caracterizează prin starea de dismicrobism şi ulterior – de disfuncţii intestinale diareice de

etiologie bacteriană. Este necesar de remarcat, că agenţii microbieni condiţionat patogeni uşor îşi manifestă proprietăţile sale patogene, caracteristice similar cu cele ale maladiilor de tip infecţios. Astfel, chiar şi în cazul dismicrobismului intestinal, manifestat iniţial clinic prin sindrom dispeptic (cel mai frecvent diaree) rezultatele cercetărilor de laborator efectuate relevă dereglări esenţiale ale echilibrului microecologic intestinal microbian [20, 22].

Cele relatate denotă, că sursele bibliografice existente, în mare măsură, atrag atenţia numai la dismicrobismul intestinal separat de dereglările funcţionale diareice ale tractului gastrointestinal, demonstrează nu numai raţionalitatea, ci şi necesitatea de a expune o modalitate accesibilă de diferenţiere a acestora.

II. CARACTERISTICA BACTERIOCENOZEI INTESTINALE UMANE

2.1. Flora microbiană intestinală la copii

În baza analizei informaţiei existente şi rezultatelor investigaţiilor efectuate se consideră, că flora microbiană a tubului digestiv este specifică diverselor specii şi vârste umane şi animale [26, 37, 54]. În acelaşi timp este cunoscut, că bacteriocenoza intestinală se află în stare de eubioză sau de echilibru ecologic microbian, numai dacă caracteristica ei cantitativă şi calitativă corespunde nivelului fiziologic, luând în cinsiderare fiecare reprezentant al florei microbiene intestinale. În cazul schimbării acestuia în direcţia scăderii cantităţii de microorganisme din genurile obligatorii (Bifidobacterium, Lactobacillus, Bacteroides etc.) şi măririi numărului de celule microbiene, în special a celor ce aparţin genurilor facultative (Escherichia, Streptococcus, Staphylococcus etc.), atunci intervine starea de disbioză sau dismicrobism [34, 44, 52].

Actualmente, opiniile savanţilor referitor la componenţa bacteriocenozei intestinale a copiilor primului an de viaţă sunt diverse. Astfel, Бондаренко В. М. şi coautorii (1998) au observat, că la copiii născuţi şi crescuţi în condiţii ecologic compromise, se diminuează nu numai indicii cantitativi ai florei indigene şi rezistenţa generală a macroorganismului, dar şi funcţia de protecţie a microflorei obligative [44].

Коршунов В.М. şi coautorii (2001) au argumentat faptul, că procesul de constituire a componenţei florei microbiene a tractultui

gastrointestinal are particularități specifice, fiind caracteristice numai unor regiuni geografice [50].

Galețchi P., Rusu Galina ș.a. (2001) afirmă, că tractul gastrointestinal al fătului și copilului nou-născut este steril, iar contaminarea lui cu microorganisme e inițiată în timpul nașterii și continue în mod treptat până la 3-4 săptămâni [13]. Concomitent alți autori [51] relevă, că la copiii alimentați cu laptele mamei până la 7-14 zile după naștere, în conținutul intestinal se denotă flora microbiană specifică, reprezentată preponderent de către lactobacrerii și bifidobacterii, vis-a-vis de copiii alimentați cu amestecuri adaptate, la care microflora constituie un amestec din diverse specii de bacterii, inclusiv și condiționat patogene și de putrefacție (mai ales din genurile: Escherichia, Staphylococcus, Streptococcus, Klebsiella, Candida, Proteus, Clostridium etc.) [13, 51].

Astfel, constituirea bacteriocenozei intestinale la copii în perioada postnatală timpurie este un subiect de dezbateri contraversate. În acest context investigațiile noastre ulterioare efectuate în cadrul unui studiu, au evaluat procesul de constituire a bacteriocenozei intestinale la copiii primului an de viață în dinamica de vârstă (până la 360 de zile după naștere) și în dependență de starea funcțională a tractului gastrointestinal fără (lotul I) și cu simptome de disfuncții intestinale diareice (lotul II) [25].

Analiza bacteriologică a mostrelor de conținut intestinal (rectal), acumulat de la copiii primului lot (tab.1) a demonstrat, că în condițiile existente, în majoritatea cazurilor flora microbiană a populat tractul digestiv din primele ore după naștere, iar către vârsta de 6 zile ea atingea valoarea numerică caracteristică bacteriocenozei intestinale umane mature. La acești copii bifidobacteriile constituiau 10,89; lactobacteriile – 9,17; escherichiile – 6,07; streptococi – 5,93 și bacterioizii – 8,78 lg/g. Inclusiv la acești copii, în condiții de maternitate, suplimentar s-au depistat și stafilococi la nivel cantitativ de 1,47 lg/g, care după vârsta de 60 de zile nu s-au mai evidențiat. Aceasta a confirmat opinia despre faptul atribuirii microorganismelor din genul Staphylococcus la flora microbiană intraspitalicească, care în condițiile presingului ecologic prezentă pericol pentru majoritatea nou-născuților, fiind considerată ca infecție

Tabelul 1. Indicii cantitativi ai unor reprezentanți ai bacteriocenozei intestinale la copii de vârsta fragrdă (până la 360 de zile) în cazul lipsei siptomelor de disfuncții diareice

Microorga-nismele	Cantitatea de celule microbiene la 1g de conținut intestinal în logaritmi zecimali (log)								
	Loturile de copii								
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Bifidobacterii	10,89±0,17	11,23±0,15	11,65±0,17	9,53±0,14	10,17±0,12	10,75±0,16	8,87±0,11	10,97±0,14	11,65±0,15
Lactobacterii	9,17±014	9,53±0,12	9,87±0,11	8,49±0,16	8,65±0,13	9,04± 0,10	7,53±0,13	9,20±0,11	9,47±0,17
Escherichii	6,07±0,11	5,83±0,13	5,69±0,12	7,88±0,10	7,04±0,09	6,89±0,12	7,20±0,12	6,57±0,13	5,75±0,13
Streptococi	5,93±0,15	5,76±0,10	5,23±0,14	6,19±0,13	6,00±0,11	5,92±0,10	6,53±0,09	5,63±0,12	5,53±0,07
Bacterioizi	8,78±0,13	9,17±0,14	9,56±0,10	8,98±0,15	9,00±0,17	9,25±0,14	8,04±0,10	9,73±0,16	10,53±0,12
Protei	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Stafilococi	1,47±0,07	1,04±0,04	0,60±0,05	0	0	0	0	0	0
Clostridii	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Candide	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Notă: 1) $P < 0,02$
2) Loturile de copii sunt divizate conform vârstei, zile:
I – 0-6; II – 7-30; III – 31-60; IV – 61-90; V – 91-120; VI – 121-180; VII – 181-240; VIII – 241-300; IX – 301-360 zile.

Tabelul 2. Indicii cantitativi ai unor reprezentanți ai bacteriocenozei intestinale la copiii sugari de diversă vârstă (până la 360 de zile) la care pe parcursul cercetărilor s-au înregistrat disfuncții intestinale diareice de scurtă durată (2-3 zile)

Microorga-nismele	Cantitatea de celule microbiene la 1g de conținut intestinal, logaritmi zecimali (lg)								
	Loturile de copii								
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Bifidobacterii	8,48±0,13	8,83±0,12	8,67±0,15	7,57±0,10	8,49±0,14	8,87±0,13	7,39±0,11	8,00±0,12	9,87±0,11
Lactobacterii	7,43±0,14	7,75±0,17	7,53±0,12	6,84±0,17	7,37±0,16	7,69±0,12	6,46±0,14	7,11±0,10	8,68±0,15
Escherichii	8,74±0,11	8,98±0,15	9,23±0,11	9,77±0,12	8,70±0,15	8,53±0,14	9,61±0,13	8,07±0,16	6,77±0,20
Streptococi	6,63 ±0,12	6,84±0,12	7,17±0,16	6,57±0,14	6,04±0,13	5,65±0,11	6,49±0,12	6,38±0,17	6,25±0,11
Bacterioizi	7,59 ±0,14	8,78±0,11	8,45±0,13	7,79±0,15	7,85±0,12	8,37±0,16	7,46±0,15	8,60±0,11	8,75±0,10
Protei	5,26 ±0,17	6,20±0,13	5,14±0,08	4,17±0,07	3,00±0,11	2,23±0,09	3,84±0,10	1,17±0,07	1,00±0,05
Stafilococi	3,23±0,13	4,85±0,16	5,04±0,12	3,97±0,08	2,65±0,10	1,87±0,15	2,78±0,14	1,64±0,13	0,90±0,06
Clostridii	4,47±0,15	4,20±0,14	3,87±0,17	2,25±0,12	1,53±0,08	1,04±0,05	2,46±0,11	1,19±0,09	0,60±0,04
Candide	2,07±0,08	1,49±0,04	1,00±0,06	1,56±0,07	1,00±0,05	0,60±0,04	1,53±0,08	0,90±0,10	0

Notă: 1) $P < 0,02$
2) Loturile de copii sunt divizate conform vârstei, zile:
I – 0-6; II – 7-30; III – 31-60; IV – 61-90; V – 91-120; VI – 121-180;VII – 181-240; VIII – 241-300; IX – 301-360 zile.

nozocomială. Concomitent, cercetările efectuate au relevat lipsa microorganismelor din genurile facultative (Proteus, Clostridium şi Candida) în conţinutul intestinal acumulat de la aceşti copii. E semnificativ faptul, că la astfel de copii numărul bifidobacterilor a atins nivelul maximal până la vârsta de 60 de zile după naştere, apoi s-a înregistrat o diminuare neesenţială a indicilor lor cantitativi în perioada de 61-90 de zile (aproximativ de până la 2 logaritmi zecimali), cu o creştere treptată a cantităţii lor la copiii de vârsta 181-240 de zile. În continuare valoarea numerică a bifidobacteriilor s-a majorat şi la vârsta de 301-360 de zile a atins nivelul cantitativ maximal, caracteristic celor de 60 de zile. Astfel de tendinţă a fost observată şi la lactobacterii, însă restabilirea numerică iniţială a lactobacteriilor nu s-a constatat până la finele cercetărilor (360 de zile).

În baza celor expuse putem afirma, că la schimbarea valorii numerice a bacteriocenozei intestinale (pe exemplul reprezentanţilor ei testaţi), probabil, a contribuit adăugarea complementară a diferitor produse alimentare.

Rezultatele cercetărilor, executate la copiii cu disfuncţii intestinale diareice, lotul II de studiu (tab. 2), au demonstrat că componenţa bacteriocenozei intestinale diferă esenţial de rezultatele obţinute la copiii I-lui lot. Aceasta a fost confirmată de către indicii cantitativi ai bacteriocenozei determinaţi în dinamica de vârstă. Fenomenul nominalizat s-a observat mai considerabil la copiii cu vârsta de 0-6, 61-90, 181-240 şi 241-300 de zile, când indicii numerici ai agenţilor microbieni din genurile obligative erau mai diminuaţi: la bifidobacterii respectiv cu 22,14; 20,57; 18,69 şi 27,08%, la lactobacterii – cu 18,98; 19,56; 14,21 şi 22,72% şi la bacterioizi – cu 13,56; 13,26; 7,22 şi 22,62%. Concomitent, cantitatea de escherichii a sporit cu 30,59%, de streptococi – cu 10,56, iar de stafilococi – cu 54,49%.

Totodată necesită menţionat, că stafilococii au persistat în conţinutul intestinal al tuturor copiilor. La fel evidenţiindu-se şi microorganisme din genurile facultative: Proteus, Clostridium şi Candida, care lipseau la copiii I-lui lot de studiu.

Perioadele de vârstă nominalizate s-au dovedit a fi cele mai vulnerabile, deoarece în aceste perioade şi s-au înregistrat schimbări disbiotice ale bacteriocenozei intestinale. Menţionăm, că la toţi

copiii din lotul II de studiu la vârsta de 360 de zile s-a evidențiat bacteriocenoză intestinală în stare de dismicrobism. Cercetările efectuate la acești copii au relevat lipsa elementelor de restabilire a microflorei intestinale, vis-a-vis de rezultatele investigațiilor efectuate la copiii primului lot de cercetări, la care după diminuarea cantitativă avea loc restabilirea bacteriocenozei intestinale. Astfel, copiii cu disfuncții intestinale diareice necesită a fi incluși în grupa de risc, fiind permanent afectați de agenții microbieni ai mediului ambiant (specifici aerului contaminat al încăperlor), fiind și cauzanți (provocatori) ai maladiilor infecțioase. La acești copii (lotul II) au fost înregistrate consecințe nocive ale influenței aerului contaminat, inclusiv cu microorganisme condițional patogene din genurile și speciile ce persistau în conținutul intestinal. A fost constatat riscul de imbolnăvire a copiilor în perioada timpurie a ontogenezei postnatale cu maladii intestinale diareice, în special, în cazul înregistrării preventive a dismicrobismului intestinal.

Rezultate similare au fost prezentate și de către unii savanți din Rusia [17], care au demonstrat, că procesul de colonizare a mucoasei intestinale cu microorganisme din genul Staphylococcus s-a intensificat la copiii cu dismicrobism intestinal (până la 30%), deoarece în majoritatea cazurilor, aerul încăperilor maternităților a fost contaminat cu specia de bacterii Staphylococcus aureus (în 86% de cazuri). Alți autori [7, 10, 40, 52] au conchis, că pe asemenea fondal chiar dacă procesul de colonizare gastrointestinală la copii a avut loc pe parcursul întregului prim an de viață, totuși la vărsta nominalizată se înregistrau multiple modificări disbiotice ale florei microbiene intestinale.

Astfel, rezultatele cercetărilor efectuate cât și cele expuse de unii autori [5, 53] permit de a afirma că bacterocenoza intestinală umană în perioada postnatală timpurie, în mare măsură depinde de condițiile de trai, de funcția tractului gastrointestinal și de gradul de influență asupra organismului a factorilor stresogeni excesivi (exogeni și endogeni). Asemenea concluzie e confirmată de datele obținute în experiență asupra animalelor mamifere monogastrice (purcei), astfel ultimile fiind recomandate spre utilizare în calitate de model.

Evaluarea copiilor primului an de viață născuți cu dereglări

funcționale ale tractului gastrointestinal a reflectat sensibilitate foarte sporită față de reprezentanții florei microbiene a mediului ambiant, moment ce a predeterminat componența bacteriocenozei intestinale ulterioare. La copiii fără disfuncții intestinale, microflora a inclus din primele 60 de zile după naștere, preponderent reprezentanți ai genurilor obligative (Bifidobacterium, Lactobacillus, Bacteroides etc.) menținându-se stabilă și reflectând caracter eubiotic și pe parcursul a 360 de zile.

La copiii cu rezistența generală diminuată, condițiile existente ecologic nefavorabile au cauzat dezvoltarea dereglărilor funcționale diareice, iar pe asemenea fondal s-au înregistrat modificări esențiale ale componenței florei microbiene cu predominarea reprezentanților genurilor facultative (Proteus, Clostridium, Candida, Staphylococcus, Streptococcus, Escherichia), astfel bacteriocenoza intestinală având caracter disbiotic.

Așadar, analizând cele expuse putem afirma, că în colonul sănătos (normal), flora microbiană obligativă și cea facultativă permanent se află în echilibru ecologic, iar bacteriocenoza gastrointestinală se caracteriza prin trei stări: 1) normală (optimală sau sanogenă), 2) paranormală (intermediară) și 3) patologică. Cantitativ, primei stări îi revine o valoare numerică optimală pentru fiecare vârstă și specie biologică (umană și animală), iar calitativ componența ei este constantă și include preponderent specii de microorganisme din genurile obligative (Bifidobacterium, Lactobacillus, Bacteroides etc.) și mult mai puține din cele facultative (Escherichia, Streptococcus, Enterococcus, Clostridium, Proteus, Candida ș.a.), dar care se află în stare de echilibru ecologic. Cea paranormală (intermediară) se caracterizează prin modificări neesențiale ale raportului dintre microflora obligativă și facultativă prin adăugarea unor specii ale ei de categorie tranzitorie (pe exemplul bacteriilor genului Bacillus, Psedomonas ș.a.). Cea mai mare atenție necesită starea a trea a bacteriocenozei gastrointestinale, adică cea patologică, când apar dereglările cantitative și calitative ale florei microbiene și acestea diferă considerabil de la un caz la altul.

2.2. Bacteriocenoza intestinală la maturi

Modificările calitative şi cantitative ale microflorei intestinale sunt o realitate obiectivă şi la maturi. Astfel, cercetările experimentale comparative efectuate în cadrul studiului la maturi au evidenţiat numai unii reprezentanţi ai microflorei din genurile obligative, pe exemplul specificităţii bifido- şi diversităţii lactobacteriilor pentru tubul digestiv uman. Din cele 235 tulpini de bifidobacterii, supuse identificării, numai 108 au fost izolate la maturi, ceea ce a constituit circa 45,95%. În acelaşi timp cota procentuală a acestor bacterii a fost mai mică cu 14,96% faţă de rezultatele obţinute în cadrul investigaţiilor efectuate la copii.

În mod experimental, de asemenea, s-a constatat că tubului digestiv la persoanele mature cu vârsta de până la 50 de ani îi sunt spe-cifice patru specii de bifidobacterii: Bifidobacterium adolescentis (100%); B.bifidum (40,97%); B.breve (43,25%) şi B.longum (45,84%), iar după cea de 50 de ani – numai o singură specie - B. Adolescentis (tab. 3, 4).

Tabelul 3. Indicii cantitativi ai bifidobacteriilor în conţinutul intestinal al copiilor de diverse vârste

Vârsta, ani	Loturile			
	I	II	III	IV
3-4	9,65±0,13	7,53±0,18	5,23±0,21	3,38±0,24
5-6	9,59±0,10	7,84±0,15	5,77±0,22	3,90±0,26
7-8	9, 17±0,14	7,38±0,17	5,70±0,25	4,20±0,21
9-10	8,92±0,13	7,69±0,13	5,53±0,24	4,59±0,22
11-12	8,87±0,12	7,11±0,12	5,61±0,23	4,76±0,21
13-14	8,76±0,11	6,68±0,16	5,07±0,26	4, 17±0,24
15-16	8,49±0,15	6,46±0,11	4,77±0,20	3,98±0,19

Notă: 1) P<0,001

2) Loturile – I – subiecţi practic sănătoşi; II – cu dismicrobism compensat; III - cu dismicrobism subcompensat; IV – cu disfuncţii diareice de etiologie nedeterminată.

Tabelul 4. Indicii cantitativi ai bifidobacteriilor în conținutul intestinal al maturilor de diverse vârste

Vârsta, ani	Loturile			
	I	II	III	IV
20	8,54±0,14	5,43±0,16	4,38±0,22	2,88±0,24
30	8,38±0,13	6,88±0,19	4,30±0,21	2,64±0,26
40	8, 17±0,15	6,64±0,17	4,23±0,23	2,32±0,24
50	8, 13±0,12	6,25±0,18	3,92±0,22	2,17±0,25
55	7,49±0,16	5,59±0,20	3,77±0,24	1,90±0,26
60	6,23±0,18	5,32±0,21	3,32±0,26	1,76±0,21
65	5,90±0,17	4,65±0,23	2,70±0,25	1,54±0,30
70	5,20±0,19	4,23±0,25	2,53±0,27	1,20±0,28

Notă: 1) P<0,001

2) Loturile – I – subiecți practic sănătoşi; II – cu dismicrobism compensat; III - cu dismicrobism subcompensat; IV – cu disfuncții diareice de etiologie nedeterminată.

Analiza indicilor cantitativi ai bifidobacteriilor în conținutul intestinal uman, în dependență de vârsta individumului (tab. 5) a demonstrat, că aceştea diferă şi în mare măsură sunt în funcție de statusul funcțional al tubului digestiv. Astfel, dacă la subiecții practic sănătoşi (lotul I) indicii sunt mai înalți, apoi la persoanele cu simptome de dismicrobism (compensat şi subcompensat) şi disfuncții intestinale diareice aceşti indici sunt mai diminuați, preponderent la maturi după 50 de ani. Considerăm important să menționăm, că la maturi, chiar şi la cei practic sănătoşi cantitatea bifidobacteriilor este considerabil mai mică, comparativ lotului de copiii cu vârsta de 3-8 ani. Astfel, de la 20 până la 50 de ani nivelul numeric al bifidobacteriilor s-a evidențiat în limitele de 8,54 şi 8,13, iar la 3-8 ani cantitatea lor a fost de 9,65-9,17 lg al numărului de celule vii la 1g de conținut intestinal. Ulterior la vârsta de 55-70 de ani indicii lor cantitativi au diminuat pronunțat (de la 7,49 până la 5,20 lg al numărului de celule vii la 1g de conținut intestinal). Asadar, rezultatele obținute permit a evidenția această perioadă ca una foarte vulnerabilă pentru activitatea vitală, fiindcă tocmai ei îi revine cel mai mare număr de disfuncții intestinale diareice.

Tot în mod experimental a fost elucidat, că în tubul digestiv uman matur clinic sănătos conviețuiesc toate genurile nominalizate de lactobacterii, iar indicii lor cantitativi diferă. De exemplu: la vârsta de 50 de ani pe primul loc se clasează genul Lactobacillus, pe locul II – Enterococcus, pe locul III - Lactococcus şi al patrulea – Streptococcus, pe când după vârsta de 50 de ani tabloul numeric al lactobacteriilor suferă unele modificări. De exemplu: lactobacilii şi enterococii se observă într-o cantitate mai mică respectiv cu 15,83 şi 11,52% la 55 de ani, iar către vârsta de 60 de ani numărul acestora diminuează, respectiv 16,85 şi 13,36%. Concomitent streptococii şi lactococii s-au schimbat cu locurile: primii au ocupat locul trei şi ultimii – patru.

În tubul digestiv al maturilor cu simptome de disfuncţii intestinale diareice valorile numerice ale microorganismelor din genul Lactobacillus a diminuat în mediu cu 46,97 %, iar Enterococcus s-a majorat cu 16,58%. Calitativ ultimul gen este prezentat în majoritate de specia condiționat patogenă Enterococcus fecalis, iar la subiecții clinic sănătoşi - de specia Enterococcus faecium. Nu mai puțin important este faptul, că lactobacteriile genurilor Streptococcus şi Lactococcus la pacienții cu disfuncții diareice nu au fost evidențiați. Datele obținute în rezultatul investigațiilor conținutului intestinal uman matur au permis să conchidem, că după vârsta de 50 de ani creşte riscul apariției şi dezvoltării disfuncțiilor intestinale diareice, care ulterior se complică datorită multiplicării intensive a microorganismelor condiționat patogene la general, inclusiv enterococilor speciei Enterococcus fecalis.

Aşadar, rezultatele obținute au argumentat rolul determinator al speciilor de bifido- şi lactobacterii obligative tubului digestiv în menținerea statutului lui funcțional la nivel optimal şi pot servi ca bază la recomandarea unor măsuri de optimizare a indicilor cantitativi şi calitativi ai bacteriocenozei gastrointestinale.

Tabelul 5. Indicii cantitativi ai unor reprezentanți ai bacteriocenozei intestinale la copii de diversă vârstă (3-16 ani)

Lotul de copii	Genurile de microorga-nisme	Cantitatea de celule microbiene la 1g, logaritmi zecimali (log)						
		Vârsta, ani						
		3-4	5-6	7-8	9-10	11-12	13-14	15-16
I	1	9,65±0,13	9,59±0,10	9, 17±0,14	8,92±0,13	8,87±0,12	8,76±0,11	8,49±0,15
	2	8,76±014	8,88±0,12	8,64±0,11	7,82±0,15	7,53±0,16	7,38±0,12	7,30±0,13
	3	5,46±0,11	5,76±0,13	5,90±0,15	6,13±0,12	6,32±014	6,62±0,16	6,76±0,10
	4	5,20 ±0,12	5,38±0,11	5,46±0,13	5,88±014	5,90±0,15	6,13±0,18	6,00±0,16
	5	8,90±0,16	9,17±0,17	8,76±0,12	8,60±0,11	8,46±0,13	8,32±0,14	8,13±0,12
	6	0	0	0	0	0	0	0
	7	0	0	0	0	0	0	0
	8	0	0	0	0	0	0	0
	9		0	0	0	0	0	0
II	1	7,53±0,18	7,84±0,15	7,38±0,17	7,69±0,13	7,11±0,12	6,68±0,16	6,46±0,11
	2	6,65±0,19	6,74±0,17	6,13±0, 20	5,82±0,18	5,76±0,15	5,32±0,14	5,20±0,15
	3	8,95±0,11	9,00±0,14	9,17±0,16	9,25±0,17	9,11±0,19	9,23±0,15	9,38±0,18
	4	6,30 ±0,12	7,20±0,16	7,53±0,18	7,86±0,19	7,92±0,17	7,76±0,18	7,54±0,14
	5	1,17±0,15	5,59±0,18	5,23±0,16	5,20±0,15	5,17±0,18	4,98±0,19	4,82±0, 20
	6	4,46 ±0,17	3,25±0,12	4,11±0,15	4,17±0,16	4,23±0, 20	4,38±0,17	4,59±0,13
	7	3,20 ±0,14	2,95±0,19	3,32±0,20	3,73±0, 22	3,88±0,12	4,23±0,16	4,46±0,17
	8	2,88±0,16	3,90±0, 21	4,20±0,17	4,43±0,19	4,59±0,15	4,74±0, 20	5,41±0,19
	9	3,64±0,17	1,64±0, 20	2,13±0,23	2,32±0,17	2,74±0,16	3,25±0,14	3,62±0,18

III	1	5,23±0,21	5,77±0,22	5,70±0,25	5,53±0,24	5,61±0,23	5,07±0,26	4,77±0,20
	2	3,38±0,25	3,46±0,24	3,77±0,21	3,62±0,23	3,81±0,25	3,77±0, 20	3,62±0,19
	3	9,30±0,19	9,53±0,21	9,41±0,26	9,38±0,22	9,30±0,21	9,53±0,23	9,50±0,24
	4	8,65±0,18	8 ,77±0,23	8,17±0,20	8,11±0,25	8,04±0,22	7,88±0,21	7,64±0,25
	5	5,25 ±0,17	5,45±0, 20	5,54±0,24	5,30±0,21	5,20±0,19	5,11±0,18	5,07±0,19
	6	4,17±0, 20	4,20±0,25	5,11±0,19	5,34±0,26	5,25±0, 20	5,43±0,19	5,77±0,23
	7	3,23±0,23	3,65±0,19	3,88±0,22	4,17±0,24	4,43±0,25	4,74±0,21	4,98±0,26
	8	4,20±0,24	4,72±0,21	5,14±0, 20	5,32±0,19	5,62±0,24	5,77±0,23	5,81±0,18
	9	2,32±0,21	2,59±0,18	2,90±0,23	3,43±0, 20	3,65±0,18	3,83±0,17	4,17±0,22

Notă: Lotul de copii: I – clinic sănătoşi; II – cu dismicrobism intestinal; III – cu simptome de diaree.
Genurile de microorganisme: 1 – Bifidobacterium; 2- Lactobaccillus; 3 – Escherichia; 4 – fam.Streptococcaceae (Streptococcus+Enterococcus+Lactococcus); 5– Bacteroides; 6 – Proteus; 7 – Staphylococcus; 8 – Clostridium; 9 – Candida.

2.3. Rolul florei microbiene a tractului gastrointestinal în activitatea vitală a macroorganismului

Datele științifice existente, inclusiv rezultatele proprii elucidează faptul, că flora microbiană a tractului gastrointestinal uman şi animal, în perioada postnatală timpurie, se caracterizează printr-o diversitate de bacterii obligative şi facultative atât aerobe, cât şi anaerobe, care posedă un rol important în activitatea vitală a macroorganismului [13]. Proprietățile specifice ale tuturor reprezentanților obligativi ai bacteriocenozei tractului gastrointestinal uman determină funcțiile ei de bază: a) fermentativă, b) digestivă, c) de sinteză, d) metabolică, e) de detoxifiere, f) de protecție, g) imunostimulatoare şi imunomodulatoare etc. [4, 9, 12, 13, 14, 17, 27].

Descrierea amplă a proprietăților funcționale ale microflorei intestinale demonstrează mai detaliat rolul diferitor reprezentanți ai florei microbiene intestinale în procesele de importanță vitală pentru macroorganism. De exemplu: a) de obținere a produselor de hidroliză a metabolismului glucidic, proteic şi lipidic; b) de sporire a activității fiziologice ale tractului digestiv (predigestia şi stimularea absorbției de vitamine din grupul B, aminoacizi, minerale cum sunt calciu, fierul, zincul, magneziul şi vitamina D); c) de sinteză a unor substanțe biologic active (vitaminelor: K, tiaminei, biotinei, piridoxinei, ciancobalaminei, acizilor: pantotenic, folic, nicotinic; enzimelor (lactazei, β-galactozidazei ş.a.); hormonilor; d) metabolizează acizii biliari; e) inactivează enterokinazele, dizolvă şi măreşte eliminarea de toxine la nivelul colonului; remediază constipația, stimulând peristaltismul intestinal datorită producerii de acizi; controlează producerea de gaze intestinale (balonările); f) produce antibiotice naturale şi substanțe cu activitate antibacteriană (acid lactic, acid benzoic, bacteriocine etc.); suprimă aderența bacteriilor patogene la peretele intestinal; inhibă proliferarea unor specii microbiene nocive pentru macroorganism prin fenomene de concurență vitală şi antagonism bacterian; g) modulează funcționarea sistemului imun, stimulând producerea de anticorpi (IgA protectori ai mucoasei), contribuie la sporirea formării citokinelor, activității fagocitare, sintezei Ig, interferonului etc.

Dat fiind faptul, că reprezentanţii florei microbiene intestinale de bază sunt microorganismele din genurile obligative Bifidobacterium şi Lactobacillus în continuare vom evidenţia rolul acestora pentru macroorganism.

Astfel, bifidobacteriile acţionează pozitiv asupra organismului în creştere datorită proprietăţilor lor de a sintetiza unele substanţe biologic active de tipul enzimelor, aminoacizilor, proteinelor şi vitaminelor (tiaminei, riboflavinei, piridoxinei, ciancobalaminei, vitaminei K, acizilor: folic, nicotinic, pantoteic ş.a.). Ele, fiind sintetizate de bifidobacterii acţionează pozitiv asupra procesului de dezvoltare a reacţiei imunologice, în special de formare a anticorpilor [1, 5, 18].

În asigurarea proceselor vitale ale macroorganismului un rol semnificativ revine şi lactobacililor, ce posedă funcţia imunomodulatoare, care se datorează proprietăţilor adezive (de aderare la celulele epiteliale intestinale) sporite [14, 17, 22, 25, 35, 41].

De aceea, se atenţionează faptul, că o importanţă vitală majoră pentru macroorganism o au, în special, acei lactobacili, care constituie flora microbiană a mucoasei tubului digestiv şi permanent contactează cu celulele epiteliale [28, 42]. Aceste bacterii, fiind partea componentă a microflorei tubului digestiv, permanent interacţionează şi cu alţi reprezentanţi ai bacteriocenozei intestinale [8, 27, 54, 55]. Concomitent posedă şi proprietatea de inhibare a procesului de multiplicare ulterioară a agenţilor microbieni facultativi, în special, la cei care se găsesc în alimente şi sunt caracteristici florei microbiene tranzitorii [6, 12].

Pe parcursul cercetărilor efectuate s-a depistat, că din toate genurile microbiene izolate din conţinutul gastrointestinal cel mai frecvent a fost genul Lactobacillus (tab. 6, 7). Faptul, că lactobacilii sunt prezenţi practic în toate segmentele tractului gastrointestinal îndeplinind rolul său imunomodulator şi imunostimulator, asigură astfel echilibrul dinamic în sistemul microorganism-macroorganism-mediu ambiant.

Tabelul 6. Indicii cantitativi ai lactobacteriilor în conținutul intestinal la copii de diferită vârstă

Categoria copiilor	Genul microorganismelor	Cantitatea de celule microbiene la 1g de conținut intestinal, logaritmi zecimali, conform vârstei copiilor, ani		
		1	2	3
I	Lactobacillus	8,72±0,12	7,65±0,14	7,17±0,11
	Streptococcus	6,17±0,13	5,54±0,15	5,38±0,12
	Lactococcus	4,20±0,15	3,72±0,11	3,64±0,14
	Enterococcus	5,34±0,14	4,85±0,10	4,77±0,16
II	Lactobacillus	3,84±0,16	3,59±0,19	3,49±0,17
	Streptococcus	3,53±0,18	2,47±0,17	2,30±0,19
	Lactococcus	2,71±0,17	2,38±0,18	2,20±0,16
	Enterococcus	6,85±0,21	5,90±0,15	5,65±0,18

Notă: 1) P<0,001

2) Categoria copiilor: I – clinic sănătoşi; II – cu disfuncții intestinale diareice.

Tabelul 7. Indicii cantitativi ai lactobacteriilor în conținutul intestinal al maturilor de diferită vârstă

Categoria maturilor	Genul microorganismelor	Cantitatea de celule microbiene la 1g de conținut intestinal, logaritmi zecimali, conform vârstei maturilor, ani		
		50	55	60
I	Lactobacillus	7,77±0,15	6,54±0,12	6,46 ±0,14
	Streptococcus	1,64±0,14	5,54±0,13	5,38±0,15
	Lactococcus	2,38±0,12	2,13±0,10	1,90±0,13
	Enterococcus	6,51±0,13	5,76±0,14	5,64±0,12
II	Lactobacillus	3,65 ±0,17	3,45±0,20	3,32±0,19
	Streptococcus	0	0	0
	Lactococcus	0	0	0
	Enterococcus	7,59±0,23	7,90±0,17	8,38±0,21

Notă: 1) P<0,001

2) Categoria maturilor: I – clinic sănătoşi; II – cu disfuncții intestinale diareice.

În experiențe model (asupra purceilor), investigațiile proprii au confirmat, că lactobacilii inhibă procesul de multiplicare a reprezentanților din genurile: Escherichia, Proteus, Clostridium, Staphylococcus etc. [56], care sunt ingerați concomitent cu produsele alimentare și pot condiționa apariția unor infecții endogene. Este important faptul că lactobacilii sunt exagerat de sensibili la schimbările din organism provocate de influența nocivă a factorilor nefavorabili ai mediului ambiant și reacționează prompt prin reducerea indicilor lor cantitativi [4, 36].

În baza celor relatate s-a argumentat faptul pozitiv și rațional privind prezența permanentă obligatorie a lactobacililor cu proprietăți probiotice în tubul digestiv [6, 15].

Așadar, în realizarea activității vitale a macroorganismului rolul predeterminator îi aparține florei microbiene din genurile obligative pentru tractul gastrointestinal.

III. CLASIFICAREA DISMICROBISMULUI INTESTINAL

Dismicrobismul intestinal, fiind privit ca o consecință negativă a influenței excesive a factorilor intrinseci și extrinseci sau a unor patologii gastrointestinale, necesită elucidarea și înlăturarea cauzei apariției și dezvoltării lui. Realizarea măsurilor nominalizate cere evidențierea factorilor, ce contribuie la apariția și dezvoltarea dismicrobismului intestinal, când microflora nu este capabila să-și îndeplinească funcțiile sale fiziologice.

Drept factori declanșatori ai dismicrobismului se consideră:

a) cauzele exogene [alergeni alimentari; hrana denaturată, dietă inadecvată, toxine alimentare; boli intestinale infecțioase (de categorie: bacteriană, virală, micotice, parazitare etc.); toxine din mediul ambiant (metale grele: Pb, Cd, Hg etc.); psihotoxine (agresiune psihică, stres, îngrijorare)];

b) cauze anatomice: obstrucție intestinală cronică, stenoză intestinală; diverticuloză în duoden și jejun; fistulă gastrointestinală; digestie dificilă; gastroenterostomie, ileostomie, enterostomie; bypass jejunal;

c) cauze funcționale: afecțiuni reumatice, sclerodermie, LES și alte boli ale țesutului conjunctiv; maladii somatice: boli intestinale

(colecistită, gastrită atrofică, boală ulceroasă, hiper sau aclorhidie, sindrom de malabsorbție, pancreatopatii, colangiopatii; diabet zaharat;

d) cauze iatrogene: antibiotice, sulfamide, substanțe opiacee, anestezii locale, preparate adsorbante etc.; inhibitori ai grăsimilor; corticosteroizi; imunosupresive; imunizări etc.

În continuare vom evidenția unii din cei mai importanți factori perturbatori ai microflorei intestinale normale la copii. O atenție deosebită merită utilizarea în doze mari și de lungă durată a antibioticelor cu spectru larg de acțiune, exprimată ulterior prin consecințe negative: dereglarea microbiocenozei intestinale prin inhibarea unor populații sau specii bacteriene reprezentative ale microflorei obligative (normale) intestinale și diminuarea procesului fiziologic de menținere a echilibrului ecologic microbian natural.

Dereglările microflorei intestinale survin și drept urmări ale acțiunii nocive a unor afecțiuni ale tractului gastrointestinal de tipul enterocolitelor: enterocolita acută de tip toxic, produsă de exotoxinele eliberate de unii germeni microbieni din alimente și îngerate odată cu ele, enterocolita acută de tip infecțios sau maladiile intestinale infecțioase acute, când agenții microbieni condiționat patogeni (E.coli, Proteus etc.) și patogeni (Salmonella, Shigella etc.) se dezvoltă intensiv în intestin și produc endotoxine, fiind prezentate prin: congestie și edem al mucoasei intestinale; accelerarea tranzitului intestinal, (dezvoltarea sindromului diareic și dereglarea componenței microflorei intestinale normale); multiplicarea rapidă a unor specii bacteriene patogene; modificarea ireversibilă a bacteriocenozei gastrointestinale sau care se poate croniciza.

Dismicrobismul intestinal poate apărea și ca urmare a constipației netratate, când rezultă un proces de fermentație și putrefacție în intestinul gros, astfel apare pericolul, că prin preluarea apei din intestinul gros să fie preluate și toxinele, care ulterior apar în sânge și prin intervenția mai multor factori asociați contribuie la dereglarea microflorei normale intestinale.

Conform cercetărilor actuale s-a ajuns la concluzia, că dismicrobismul intestinal are o răspândire foarte largă printre copii și maturi, în special, la copii de până la 1 an și adulții după 50 de ani [36, 38, 39].

3.1. Dismicrobismul intestinal conform opiniei existente

Termenul "disbioză" adecvat celui de "dismicrobism intestinal" pentru prima data a fost utilizat în anul 1916, pentru a indica reducerea funcţiilor antagoniste ale microflorei intestinale, cauzate de efectele negative asupra macroorganismului (situaţii de urgenţă, stres fizic şi psiho-emoţional, acţiunea factorilor nefavorabili ai mediului ambiant, administrarea antibioticelor, medicamentelor citotoxice, hormonilor etc.). Cele nominalizate, precum şi modificarea raţiei alimentare, unele stări patologice ale tractului gastrointestinal, dereglările statutului imun induc dezvoltarea tulburărilor cantitative şi calitative ale microflorei intestinale normale.

Reieşind din cele expuse, este necesară diferenţierea unor noţiuni deja menţionate pe exemplu "reacţii disbacteriene" şi "dismicrobism intestinal". Dacă dereglările cantitative şi calitative ale microflorei intestinale se fixează cu o durată de 1-24 ore, apoi putem menţiona despre existenţa unei reacţii disbacteriene, iar în cazul prelungirii acestora de la 24 de ore până la 30 de zile se dezvoltă starea de dismicrobism intestinal. Asemenea noţiuni pot fi utilizate la iniţierea procesului de apreciere a stării bacteriocenozei tubului digestiv la pacienţii, care se adresează primar cu discomfort al sistemului digestiv. Examinarea primară prevede: colectarea anamnezei, examenul fizic, investigaţii paraclinice (analiza generală a sângelui, cercetarea materiilor fecale), investigaţiile pentru determinarea cauzei (împreună cu medicii specialişti: pediatru, internist, endoscopist, radiolog etc.). În cazul stabilirii dificile a diagnosticului se recomandă consultaţia specialistului gastroenterolog. Dacă este exclusă prezenţa maladiilor somatice gastrointestinale, poate fi efectuată evidenţierea rapidă a prezenţei sau lipsei microorganismelor din genul Lactobacillus în conţinutul intestinal [33]. În dependenţă de rezultatul obţinut ulterior e necesar de procedat astfel: a) dacă se evidenţiază modificări negative ale cantităţii de lactobacili, atunci putem confirma prezenţa dismicrobismului intestinal, iar b) lipsa celor nominalizate se consideră absenţa lui.

Ţinem să menţionăm şi faptul, că în cazul constatării prezenţei dismicrobismului intestinal e necesar de determinat şi etiologia lui, conform schemei desfăşurate [13]. Dacă în mostrele de conţinut

intestinal lipsesc microorganismele nespecifice tubului digestiv se consideră, că acesta este de etiologie nedeterminată, iar prezența microorganismelor condiționat patogene, mai ales, din familia Enterobacteriaceae (din genurile Esherichia, Klebsiela, Citrobacter, Enterobacter, Proteus, inclusiv variantele lor lactozonegative sau producătoare de hemolizină efc.) şi patogene (din genurile Salmonella, Şigella, Iersinia etc.), constată etiologia determinată a dismicrobismului (cu denumirea genului dominant de microorganisme elucidate sau de dismicrobism asociativ, dacă concomitent se evidențiază un număr sporit a câtorva genuri ale lor. Etiologia dismicrobismului se consideră determinată şi în cazul manifestării lui prin: diminuarea (până la dispariția completă) a indicilor cantitativi ai bifido- şi lactobacteriilor; majorarea concomitentă a celor condiționat patogene, mai ales, din familia Enterobacteriaceae (din genurile Esherihia, Klebsiela, Citrobacter, Enterobacter, Proteus, inclusiv variantele lor lactozonegative sau producătoare de hemolizină etc.). Concomitent se mai evidențiază sporirea considerabilă a numărului de streptococi (inclusiv enterococii speciei E.fecalis) şi de stafilococi (mai ales a variantelor coagulazopozitive); apariția candidelor, clostridiilor lecitin-pozitive, bacililor necaracteristici sau a modificărilor negative dintre bacterioizi, fuzobacterii şi coci anaerobi, manifestându-se prin prezența şi majorarea valorii numerice a acelor specii, care în normă nu domineazǎ.

În cazul dismicrobismului intestinal cu o durată de peste 30 de zile, paralel cu cele expuse pot apărea contaminări ale intestinului subțire cu microorganisme, care posedă proprietăți patogene, cât şi distribuirea acestora în afara limitelor intestinului (translocație), cu ulterioară colonizare a organelor interne şi a altor econişe necaracteristice, unde pot cauza apariția şi dezvoltarea unor procese patologice [54].

Prezența simptomelor de disfuncții intestinale diareice necesită realizarea investigațiilor de laborator detaliate pentru a determina statutul biochimic, metabolic şi bacteriologic al organismului pacienților.

În mod experimental s-a constatat, că modificările microflorei normale a tractului gastrointestinal în caz de dismicrobism, concomitent cauzează apariția şi dezvoltarea schimbărilor funcționale esenți-

ale şi/sau dereglărilor somatice în intestin. Astfel, numai diminuarea nivelului cantitativ de bifidobacterii provoacă dereglarea principalelor procese digestive reţinerea absorbţiei substantelor nutritive (asimilării fierului, calciului etc.; sintezei vitaminelor endogene; pierderea capacităţii de activare a diferitor fermenţi şi a substraturilor lor în conţinutul intestinal; dezvoltarea hipoproteinemiei şi a bacteriemiei generale.

Reducerea cantităţii de lactobacterii contribuie la: modificarea pH-ului intestinal în direcţie alcalină şi diminuarea funcţiei fermentative a acestor bacterii, iar ca consecinţă şi la stoparea proceselor de utilizare a compuşilor biologici activi de către macroorganism în general.

Micşorarea în acelaşi timp a indicilor numerici ai bifido- şi lactobacteriilor în mare masură cauzează diminuarea rezistenţei intestinului, contribuind la colonizarea lui cu microorganisme facultative sau condiţionat patogene, care în normă nu se evidenţiază sau se află în intestinul gros în stare latentă şi în cantităţi foarte mici.

Din astfel de considerente discomfortul gastrointestinal impune pacienţii să se adreseze la medic. Asemenea sentiment este bine perceput pentru că bacteriile condiţionat patogene, la rândul lor perturbează absorbţia glucidelor, acizilor graşi, aminoacizilor, azotului, vitaminelor concurând cu macroorganismul pentru utilizarea şi asimilarea substanţelor nutritive provenite din alimente. Produsele metabolice (indolul, scatolul ş.a.), gazele nocive pentru sănătate (putrescina, cadaverina ş.a.) şi toxinele a astfel de bacterii contribuie la reducerea capacităţii de detoxifiere a ficatului; dereglarea permeabilităţii peretelui intestinului; suprimarea procesului de regenerare a stratului mucos al lui; frânarea procesului peristaltic şi dezvoltarea sindromului dispeptic sau diareic. Reieşind din cele expuse anterior şi apare necesitatea de a diferenţia starea de dismicrobism de disfuncţiile intestinale diareice.

Actualmente, în medicina contemporană prin dismicrobism intestinal se subînţelege un sindrom clinico-paraclinic, care apare în cadrul unor afecţiuni, caracterizându-se prin: simptome de afectare intestinală; schimbări calitative şi/sau cantitative a florei microbiene normale; translocarea diferitor specii ale microflorei în biotopuri

necaracteristice; creşterea excesiva a indicilor cantitativi ai microflorei patogene [53].

Conform opiniei lui Блохина И., Дорофейчук В. (1979) dismicrobismul intestinal se caracterizează prin patru grade de intensitate. Dacă la pacienţii investigaţi se înregistrează scăderea numărului de bifido- şi/sau lactobacterii şi uneori posibil se majorează indicii cantitativi ai escherichiilor, atunci se acordă gradul I de dismicrobism. Iar în cazul existenţei simptomelor precedente, însoţite de majorarea nivelului escherichilor hemolitice sau a altor microorganisme condiţionat patogene până la 10^5- 10^7 celule microbiene la 1g şi prezenţa a diverse asociaţii ale ultimelor (în diluţiile mostrelor de 10^4-10^5/g), atunci se determină gradul II de dismicrobism. Gradul III al acestuia este considerat, când se fixează un deficit pronunţat de lacto- şi bifidobacterii şi creşterea masivă a numărului de microorganisme din genurile condiţionat patogene (peste 10^{6-7}/g). Aprecierea gradului IV de dismicrobism denotă prezenţa la pacienţi a simptomelor de bacteriemie şi sepsis [44, 56].

O altă opinie se consideră şi clasificarea disbacteriozei, care a fost propusă de către Куваева И.Б., Ладодо К.С. (1991). Autorii nominalizaţi au afirmat, că dismicrobismul este considerat de gradul I numai în cazul existenţei într-un gram de fecalii a unui număr scăzut cu 1-2 ordine de bifido- şi lactobacterii; de gradul II - când pe fondalul diminuării nivelului cantitativ al bifido- şi lactobacteriilor cu 3-4 ordine se determină majorarea valorii numerice a florei microbiene de categorie conditionat patogenă (stafilococi, protei ş.a., cu proprietăţi hemolitice neesenţiale), de gradul III - prin diminuarea marcantă a conţinutului de anaerobi în microflora obligativă intestinală (bifido-, lactobacteriilor şi bacterioizilor respectiv pâna la 10^5-10^6 /g de fecalii) şi majorarea treptată a aerobilor. Astfel, flora condiţionat patogenă adiţionează propritäţi agresive pronunţate. În acelaşi timp se determină în cantităţi sporite fungi din fam. Candida şi bacterii din fam. Enterobacteriaceae şi genurile: Proteus, Klebsiella, Staphylococcus şi de gradul IV – când în mostrele de fecalii analizate bacteriologic lipsesc bifidobacteriile, diminuează considerabil cantitatea lactobacteriilor şi sporeşte nivelul de Escherichia coli.

Concomitent, se evidenţiază modificări semnificative calitative ale interrelaţiilor microflorei facultative şi obligative,

precum şi schimbări negative ale proprietatilor lor biologice, inclusiv acumulare de entero- şi citotoxine. Brusc se dereglează funcţiile microflorei intestinale, care contribuie la activizarea microflorei din genurile condiţionat patogene [56].

Toate cele expuse îşi aduc amprenta negativă asupra: funcţiei digestive; modificărilor distructive ale mucoasei intestinale şi diminuarea considerabilă a rezistenţei nespecifice a macroorganismului integral. Acest grad de dismicrobism este foarte răspândit printre pacienţii, care timp îndelungat au primit tratament cu antibiotice de spectru larg de acţiune; terapie intensivă cu citostatice, hormoni, radiaţii ionizante a organelor cavităţii abdominale (cu raze UV ş.a.). La fel dismicrobism de gradul IV a fost constatat şi la pacientii oncologici dupa tratamentul chimioterapeutic.

Cele relatate denotă, că aceste două clasificări se bazează preponderent pe nivelul cantitativ al bacteriocenozei intestinale. Studiind informaţia de literatură s-a mai evidenţiat o clasificare a dismicrobismului, conform formelor lui clinice, care este descrisă de către UciaichinV.F. (1998). Autorul afirmă, că există 3 forme clinice de dismicrobism, care au o frecvenţă diversă: 1) dismicrobismul intestinal compensat cu frecvenţa de 70-80%, 2) – subcompensat (15-20%) şi 3) – decompensat (5-10%) [56].

3.2. Unele metode de evidenţiere a stării de dismicrobism intestinal

În baza materialului expus şi rezultatelor obţinute la cercetările mostrelor de conţinut intestinal (rectal) uman în dinamica de vârstă putem afirma, că la apariţia şi dezvoltarea dismicrobismului intestinal îşi aduc aportul toţi factorii enumeraţi, însă permanent trebuie să ţinem cont de faptul, că starea de dismicrobism nu este unitate nozologică, ci ea caracterizează numai componenţa bacteriocenozei intestinale patologice, fiind reală numai în momentul realizării investigaţiei bacteriologice propriu zise. Şi totuşi, asemenea stare are o semnificaţie foarte importantă, fiindcă poate servi ca moment alarmant în prevenirea apariţiei şi dezvoltării proceselor patologice în tubul digestiv (a disfuncţiilor intestinale diareice de etiologie bacteriană şi maladiilor intestinale infecţioase).

Cele nominalizate în compartimentele precedente şi datele unor cercetări efectuate în Institutul de Fiziologie şi Sanocreatologie al AŞM argumentează pe deplin raţionalitatea reflectării concomitente atât a stării sănătăţii macroorganismului integral, cât şi tabloului numeric al indicilor cantitativi şi/sau calitativi ai bacteriocenozei intestinale. Concomitent s-a ajuns la concluzia, că nivelulul cantitativ al microorganismelor din genurile Bifidobacterium şi Lactobacillus poate fi considerat ca factor determinator al stării funcţionale intestinale [37].

Actualmente sunt câteva procedee sau metode de evidenţiere a stării de dismicrobism intestinal. În cercetările efectuate am utilizat numai trei din ele şi anume: 1) metoda recomandată de către Petrovscaia şi Marco (1976); 2) schema propusă de P. Galeţchi cu coaut. (2001) şi 3) recomandaţiile Mariei Timoşco cu colaboratorii (2010) [13, 33, 54].

În prezent considerăm, că mai informativ pentru descrierea situaţiei respective (de dismicrobism sau de disfuncţii intestinale diareice) pot fi recomandate spre utilizare numai ultimele două metode, deoarece iniţial este mai informativă metoda de evidenţiere bacteriologică rapidă a dismicrobismului intestinal, care permite în mod expres a obţine rezultatele necesare (fig. 1.) [33] şi numai în cazul obţinerii rezultatelor pozitive este raţional de efectuat cercetarea detaliată a conţinutului intestinal (rectal) propusă de P. Galeţchi cu coaut. 2001 (fig. 2) [13].

Fugura 1. Diagnosticul bacteriologic rapid al dismicrobismului gastrointestinal prelevat de 1g (ml) materii fecale

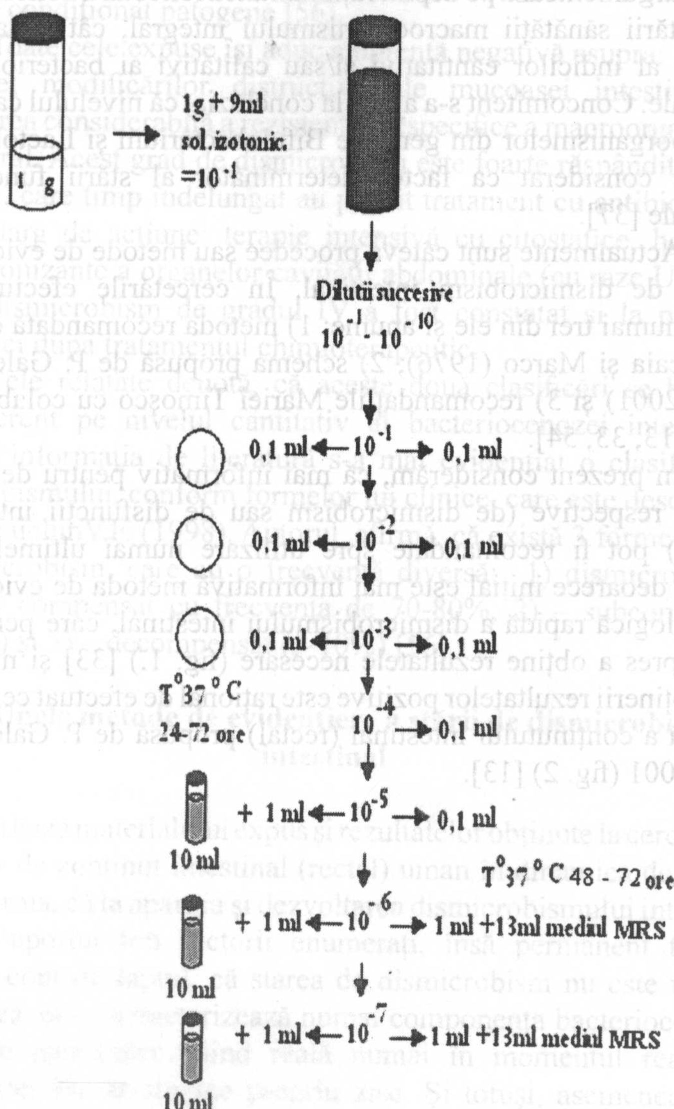
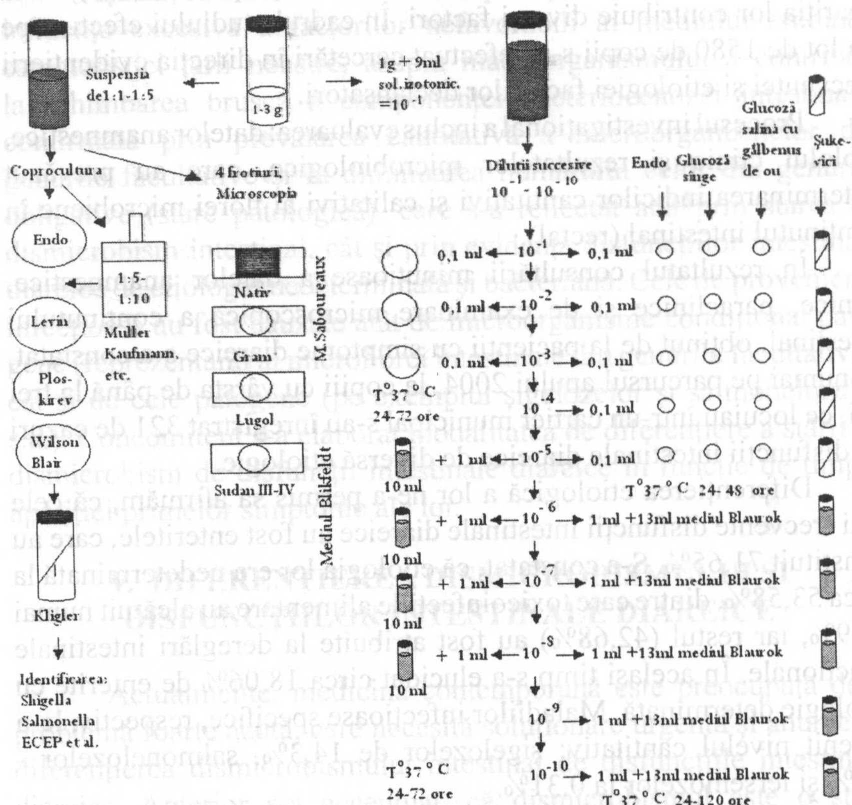


Figura 2. Diagnosticul bacteriologic al dismicrobismului intestinal (Schema generală de investigație) prelevat de 1-3 g(ml) materii fecale (după Galețchi P. et al. 2001)



IV. DISFUNCŢIILE INTESTINALE DIAREICE

Disfuncţiile intestinale diareice au o răspândire largă printre copiii de vârsta fragedă, până la 3 ani şi maturi (după 50 de ani), iar la apariţia lor contribuie diverşi factori. În cadrul studiului efectuat pe un lot de 1580 de copii s-au efectuat cercetări în direcţia evidenţierii frecvenţei şi etiologiei factorilor declanşatori.

Procesul investigaţional a inclus evaluarea: datelor anamnestice, tablolui clinic şi rezultatelor microbiologice, care au prevăzut determinarea indicilor cantitativi şi calitativi ai florei microbiene în conţinutul intestinal (rectal).

În rezultatul consultării minuţioase a datelor anamnestice, clinice, paraclinice şi de examinare microscopică a conţinutului intestinal, obţinut de la pacienţii cu simptome diareice s-a constatat, că numai pe parcursul anului 2004, la copiii cu vârsta de până la trei ani, ce locuiau într-un cartier municipal s-au înregistrat 321 de cazuri cu disfuncţii intestinale diareice de diversă etiologie.

Diferenţierea etiologică a lor ne-a permis să afirmăm, că cele mai frecvente disfuncţii intestinale diareice au fost enteritele, care au constituit 71,65%. S-a constatat, că etiologia lor era nedeterminată la circa 53,58%, dintre care toxicoinfecţiile alimentare au alcătuit numai 10,9%, iar restul (42,68%) au fost atribuite la dereglări intestinale funcţionale. În acelaşi timp s-a elucidat circa 18,06% de enterite cu etiologie determinată. Maladiilor infecţioase specifice, respectiv, le-a revenit nivelul cantitativ: şigelozelor de 14,3%, salmonelozelor - 2,8% şi ierseniozelor la 0,31%.

În acelaşi timp s-a atras atenţia la caracterul disfuncţiilor intestinale la copiii de vârsta până la un an. Rezultatele obţinute au demonstrat o asemănare cu cele menţionate anterior (la copiii de vârsta de până la 3 ani).

În urma analizei datelor obţinute în mod diferenţiat s-a constatat o tendinţă similară şi anume: enteritele s-au depistat la 81,0% copii investigaţi, dintre care toxicoinfecţiile alimentare au constituit numai 3,8%, iar cele de etiologie determinată alcătuiau 19,0% (şigelozele – 11,4 şi salmonelozele - 3,8% cazuri). La aceşti pacienţi pe fondalul disfuncţiilor intestinale diareice s-au mai înregistrat şi devieri patologice ale bacteriocenozei intestinale (dereglarea echilibrului ecologic al microflorei intestinale în direcţia dismicrobismului).

Cu toate că, disfuncţiile intestinale sunt cauzate de diverşi factori consecinţele negative asupra macroorganismului sunt asemănătoare (se dezvoltă dismicrobism sau disfuncţii intestinale diareice).

Aşadar, cu considerarea celor expuse putem menţiona, că numai influenţa excesivă a factorilor nefavorabili ai mediului ambiant, caracteristici ţării noastre, asupra macroorganismului a contribuit la schimbarea bruscă a componenţei bacteriocenozei intestinale, confirmată prin prevalarea cantitativă a microorganismelor din genurile facultative şi la diminuarea numărului celor din genurile obligative (stare patologică), care s-a reflectat atât prin starea de dismicrobism intestinal, cât şi prin evidenţa disfuncţiilor intestinale diareice de etiologie nedeterminată şi bacteriană. Cele de provenienţă infecţioasă au fost cauzate atât de microorganisme condiţionat patogene (reprezentanţi ai microflorei intestinale din genurile facultative), cât şi de cele patogene (pe exemplul şigelozelor şi salmonelozelor ş.a.). Concomitent s-a elaborat modalitatea de diferenţiere a stării de dismicrobism de disfuncţii intestinale diareice în funcţie de timpul apariţiei primelor simptome ale lor.

V. DIFERENŢIEREA DISMICROBISMULUI ŞI DISFUNCŢIILOR INTESTINALE DIAREICE

Actualmente, medicina contemporană este preocupată de o problemă foarte acută, care necesită soluţionare urgentă şi anume de diferenţierea dismicrobismului intestinal de disfuncţiile intestinale diareice. Anterior s-a accentuat, că dismicrobismul este o stare patologică a echilibrului ecologic intestinal şi predispune apariţia şi dezvoltarea disfuncţiilor intestinale diareice. Concomitent trebuie de menţionat, că dacă iniţial sunt prezente simptome ale unor astfel de disfuncţii apare necesitatea de a determina statutul biochimic, metabolic şi bacteriologic al macroorganismului. Ultimile pot fi realizate numai prin investigaţii de laborator detaliate, care evidenţiază exat toate schimbările prezente în mostrele respective.

În compartimentele precedente s-a demonstrat, că în caz de dismicrobism pe prim plan apar modificări cantitative şi calitative ale componenţei microflorei tractului gastrointestinal. Ulterior ele se manifestă prin diminuarea nivelului cantitativ de microorganisme din

genurile obligative pe exemplul Bifidobacterium şi Lactobacillus. Dacă se realizează diminuarea bifidobacteriilor, atunci apar şi dereglări ale principalelor procese digestive. Concomitent pot fi înregistrate şi reduceri esenţiale ale numărului de lactobacterii, care în consecinţă contribuie la stoparea procesele de utilizare de către macroorganism a compuşilor biologici activi. Se consideră, că asemenea fapt provoacă diminuarea rezistenţei intestinului şi contribuie la colonizarea lui cu microorganisme din genurile facultative pe exemplul Streptococcus, Staphylococcus, Proteus etc., fiind condiţionat patogene sau Clostridium, Salmonella, Shigella etc., fiind patogene.

Schimbările relatate, în mare măsură, sunt însoţite de apariţia şi dezvoltarea consecinţelor negative funcţionale şi dereglărilor somatice în intestin, fiind foarte esenţiale. Asemenea modificări predetermină adresarea pacienţilor la medic, deoarece este perceput un discomfort intern considerabil. Dacă asemenea senzaţie se prelungeşte cu o durată de până la 30 de zile fără apariţia simptomelor de diaree putem recunoaşte prezenţa dismicrobismului propriu zis.

Astfel, la aceşti pacienţi în acest moment apare necesitatea diferenţierii dereglărilor intestinale, adică a stării de dismicrobism de cea de disfuncţie intestinală diareică.

Pentru realizarea diferenţierii stării de dismicrobism sau de disfuncţii intestinale diareice se consideră ca informativă şi poate fi recomandată "Metoda de evidenţiere bacteriologică rapidă a dismicrobismului intestinal", care ne permite în mod expres să obţinem rezultatele necesare (fig. 1) [33], iar în cazul obţinerii rezultatelor pozitive este raţional de efectuat cercetarea detaliată a conţinutului intestinal (rectal) propusă de P. Galeţchii cu coaut. 2001 [13].

Cele expuse şi argumentate în opinia noastră, demonstrează, că nivelul cantitativ al microorganismelor din genurile Bifidobacterium şi Lactobacillus poate fi considerat drept factor determinator al stării funcţionale intestinale [37].

Astfel, în cazul înregistrării iniţiale a simptomelor de disfuncţii intestinale diareice, este raţional de elucidat şi reflectat concomitent atât starea sănătăţii macroorganismului integral, cât şi tabloul numeric al indicilor cantitativi şi/sau calitativi ai bacteriocenozei lui intestinale, prin efectuarea analizei bacteriologice ale conţinutului

intestinal (rectal), conform schemei propuse de către P. Galețchii cu coaut. (2001) [13]. Asemenea investigații bacteriologice servesc la determinarea etiologiei acestora, cât şi maladiilor intestinale de categorie infecțioasă.

VI. BIBLIOGRAFIE

1. Amenta M., Cascio M.T., Di Fiore P., Venturini I. Diet and chronic constipation. Benefits of oral supplementation with symbiotic zir for (Bifidobacterium longum W11 + FOS Actilight). // Acta Biomed. – 2006. - 77(3): 157-162.

2. Asha N.J., Tompkins D., Wilcox M.H. Comparative analysis of prevalence, risk factors, and molecular epidemiology of antibiotic-associated diarrhea due to Clostridium difficile, Clostridium perfringens, and Staphylococcus aureus. //J. Clin. Microbiol. - 2006. - 44(8): 2785-2791.

3. Balcázar J.L., de Blas I., Ruiz-Zarzuela I. et al. Changes in intestinal microbiota and humoral immune response following probiotics administration in brown trout (Salmo trutta). //Br. J. Nutr. – 2007. - 97(3): 522-527.

4. Barrenetxe J. et al. Modulation of gastrointestinal phyziology thtough probiotic strains of Lactobacillus casei and Bifidobacterium bifidum.//An. Sist. Sanit. Navar. – 2006. – 29(3): 337-347.

5. Bengmark S. Bacteria for optimal Health. // Nutr. – 2000. – 16(7-8): 611-615.– 2001. – 67 (3): 207-216.

6. De Camps C., Maroncle N., Balestrino D. et al. Persistence of colonization of intestinal mucosa by a probiotic strain Latobacillus casei subsp.rhamnosus Lcr35, after oral consump-tion. // J. Clin. Microbiol. – 2003. – 42 (3): 1270-1273.

7. De Roos N.M., Katan M.B. Effects of probiotic bacteria on diarrchea, lipid metabolism and carcinogenesis: of review of papers published between 1988 - 1998. // Amer. J. Clin. Nutr. – 2000. – 71(2): 405-411.

8. Díaz-Ropero M.P., Martín R., Sierra S. et al. Two Lactobacillus strains, isolated from breast milk, differently modulate the immune response. //J Appl. Microbiol. – 2007. - 102(2): 337-343.

9. Elmadfa I., Heinsle C., Majchrzak D. Influence of a probiotic yoghurt on the status of vitamins B (1), B (2) and B (6) in the healthy adult human. // Ann. Nutr. Metab. – 2001. –45(1): 13-18.

10. Flint H.J., Duncan S.H., Scott K.P., Louis P. Interactions and competition within the microbial community of the human colon: links between diet and health. //Environ. Microbiol. - 2007. - 9(5): 1101-1111.

11. Foligne B., Nutten S., Grangette C. et al.Correlation between in vitro and in vivo immunomodulatory properties of lactic acid bacteria. //World J Gastroenterol. – 2007. - 13(2): 236-243.

12. Galdeano C.M., et al. Proposed model: mechanisms of immunomodulation induced by probiotic bacteria. //Clin.Vaccine Immunol. – 2007. – 14(5): 485-492.

13. Galețchi P., Rusu Galina, Stasii Ecaterina ş.a. Dismicrobismul intestinal la copii. Chişinău. – 2001. – 42 p.

14. Geier M.S., Butler R.N., Howarth G.S. Inflammatory bowel disease: current insights into pathogenesis and new therapeutic options; probiotics, prebiotics and synbiotics. //Int. J Food Microbiol. – 2007. - 115(1): 1-11.

15. Grolund M.M., Arvilommi H., Kero P. et al. Importance of intestinal colonization of prospective follow up study of healthy infants aged 0-6 mounths. //Arch.Dis. Chaild Fetal Neonattal Ed. – 2000.- 83(3) : 186-192.

16. Haller D., Colbus H., Ganzale M.G. et.al. Metabolic and functional properties of lactic acid bacteria in the gastro-intestinal ecosystem: a comparative in vitro study between bacteria of intestinal and fermented food origin. // Syst. Appl. Microbiol. – 2001. - Jul; 24 (2): 218-226.

17. Heller F., Duchmann R. Intestinal flora and mucosal immune responses. Int. J. Med. Microbiol. 2003. Apr.293(1): 77-86.

18. Hsu C.A. et al. Cultutal condition affecting the growth and production of beta-galactosidase by Bifidobacterium longum CCRC 15708 in a jar fermenter. //Int.J. Food Microbiol. – 2007. – 116(1): 186-189.

19. Isolauri E, Salminen S. Probiotics: use in allergic disorders: a Nutrition, Allergy, Mucosal Immunology, and Intestinal Microbiota (NAMI) Research Group Report. // J Clin Gastroenterol. 2008 Jul: 42 Suppl 2:S91-6.

20. Kailaspathy K., Chin J. Survival and therapeutic potential of probiotic organisms with reference to Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium spp. // Immunol. Cell. Biol. – 2000. – 78 (1): 80-88.

21. Kinoshita H., Uchida H., Kawai Y. et al. Quantitative evaluation of adhesion of lactobacilli isolated from human intestinal tissues to human colonic mucin using surface plasmon resonance (BIACORE assay). //J. Appl. Microbiol. – 2007. - 102(1):116-123.

22. Klingberg T.D., Budde B.B. The survival and persistence in the human gastrointestinal tract of five potential probiotic lactobacilli consumed as freeze-dried cultures or as probiotic sausage. //Int. J. Food Microbiol. – 2006. - 109(1-2):157-159.

23. Langhendries J.P. Early bacterial colonisation of the intestine: why it matters? //Arch Pediatr. - 2006 - 13(12):1526-1534.

24. Lee S.J., Cho S.J., Park E.A. Efects of probiotics on enteric flora and feeding tolerance in preterm infants . //Neonatology. – 2007. – 91(3): 174-179.

25. Lundell A.C., Adlerberth I., Lindberg E. et al. Increased levels of circulating soluble CD14 but not CD83 in infants are associated with early intestinal colonization with Staphylococcus aureus. //Clin. Exp. Allergy. - 2007. - 37(1):62-71.

26. Matsumoto M., Hara K., Benno Y. The influence of the immunostimulation by bacterial cell components derived from altered large intestinal microbiota on probiotic anti-inflammatory benefits. // FEMS Immunol. Med. Microbiol. – 2007. - 49(3):387-390.

27. Matsuzaki T., Takagi A., Ikemura H. et al. Intestinal microflora: probiotics and autoimmunity. //J Nutr.- 2007. - 137(3 Suppl 2):798S-802S.

28. Michail S., Sylvester F., Fuchs G., Issenman R. Clinică l efficacy of probiotics: review of the evidence with focus on children. //J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2006. - 43 (4): 550-557.

29. Olivares M., Díaz-Ropero M.P., Gómez N. et al. The consumption of two new probiotic strains, Lactobacillus gasseri CECT 5714 and Lactobacillus coryniformis CECT 5711, boosts the immune system of healthy humans. //Int. Microbiol. – 2006. - 9(1):47-52.

30. Protocol clinic național „Boala diareică acută la copil", Chişinău, 2009. 68 p.

31. Protocol clinic naţional „Îngrijiri paliative în patologia gastrointestinală", Chişinău, 2011. 30 p.

32. Quigley E.M. New perspectives on the role of the intestinal flora in health and disease. //J. Gastrointestin. Liver. Dis. – 2006. - 15(2):109-110.

33. Recomandaţii metodice "Evidenţierea bacteriologică rapidă a dismicrobismului intestinal. Timoşco Maria, Florea Natalia,Velciu Aliona. Chişinău, 2010. 25 p.

34. Salminen S., Isolauri E., Onnela T. Gut flora in normal and disordered states. // Chemotherapy. – 2004. – 41 (1) Suppl. : 5-15.

35. Schultz M., Linde H.J., Lehn N., et al. Immunomodulatory consequences of oral administration of Lactobacillus rhamnosus strain GG in healty volunteers. J. Dairy. Res. 2003. May. 70(2): 165-73.

36. Timoşco M. Stresul şi flora microbiană intestinală. Chişinău, 2005. 172 p.

37. Timoşco M., Velciu A., Bogdan V. Nuvelul cantitativ al unor genuri de microorganisme obligative tubului digestiv uman şi animal ca factor determinator al stării funcţionale intestinale. În - materialele conferinţei „Biotehnologia microbiologică – domeniu scientointensiv al ştiinţei contemporane". 2011. p. 111.

38. Velciu A. Dinamica constituirii bacteriocenozei tractului gastrointestinal la copii în perioada postnatală timpurie şi menţinerea ei la nivel sanogen. Autoreferatul tezei de doctor în biologie, Chişinău, 2010. 29 p.

39. Velciu A., Timoşco M., Popanu L. Explorarea modalităţilor de evidenţiere a stării sănătăţii tubului digestiv.// Anale ştiinţifice ale USM, seria "Ştiinţe medico - biologice". - 2006. - P. 80-84.

40. Velciu A., Timoşco M., Sainsus N. Constituirea bacteriocenozei intestinale la copii în condiţii de maternitate. //Anale ştiinţifice a Universităţii de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu" Chişinău - 2004. - V.1.Ed.5. - P.508-512.

41. Vinderola G., Matar C., Palacios J., Perdigón G. Mucosal immunomodulation by the non-bacterial fraction of milk fermented by Lactobacillus helveticus R389.//Int. J. Food Microbiol. – 2007. - 115(2):180-186.

42. Westerbeek E.A., van den Berg A., Lafeber H.N.et al. The

intestinal bacterial colonisation in preterm infants: a review of the literature. //Clin Nutr. - 2006 - 25(3):361-368.

43. Алешукина А.В. Нормальная микрофлора тела человека. Медицинская микробиология, Феникс 2003, с 391-405.

44. Бондаренко В. М., Боев Б. В., Лыкова Е.А., Воробьов А.А. Дисбактериозы желудочно-кишечного тракта. //Рос. ж. Гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 1998. - 8 (1): 66-70.

45. Бондаренко В.М., Грачева Н.М. Препараты пробиотики, пребиотики и синбиотики в терапии и профилактике кишечных дисбактериозов. //Фарматека. -2003. -7:56-63.

46. Бондаренко В.М., Лыкова Е.А., Мацулевич Т.В. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке в аспекте дисбактериоза кишечника. //Ж.микробиол. 2006. . 6: 57.63.

47. Бондаренко В.М., Грачева Н.М., Мацулевич Т.В., Воробьов А.А. Микроэкологические изменения кишечника и их коррекция с помощью лечебно-профилактических препаратов. // Журн. гастроентерол. Гепатол. колопроктол. – 2003. -4(пр.20): 66-76.

48. Звягинцева Т.Д., Сергиенко Е.И. Дисбактериоз кишечника: клиническое значение и перспективы лечения. // Эксперим. клин. гастроентерол. – 2003. – 3: 70-74.

49. Квасников Е.И., Нестеренко О.А. Молочнокислые бактерии и пути их использования. М. – 1975. – 389 с.

50. Коршунов В.М., Поташник Л.В., Ефимов Б.А. и др. Микроэкология кишечника взрослого населения Монголии, Швейцарии и России. //Ж. микробиол. - 2001. - 1: 71-73.

51. Леванова Е.А., Бондаренко В.М., Воробьев А.А. и др. Становление микрофлоры кишечника у детей первого года жизни. Ж. Микробиол. – 2001. - 4: 47-50.

52. Николаева И. В., Бондаренко В.М., Анохин В. А. и др. Частота колонизации стафилококками кишечника у детей с явлениями дисбактериоза // Ж. Микробиол., Эпидемиол. Иммунол. - 2000. – 1: 17-21.

53. Новик Г.И., Самарцев А.А., Астапович Н.И. и др. Биологическая активность пробиотических микроорганизмов.// Прикл. Биохимия и Микробиология. - 2006. - 42(2):187-194.

54. Петровская В. Г., Марко О. П. Микрофлора человека в норме и патологии. – 1976. – 232 с.

55. Куваева И.Б. Обмен веществ организма и кишечная микрофлора. М., Медицина . – 1976. – 245 с.

56. Хавкин. Нарушение микроэкологии кишечника. Принципы коррекции. Методические рекомендации. Москва, 2004. 39 с.